

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 63-162694

(43)Date of publication of application : 06.07.1988

(51)Int.Cl.

C07D499/00

A61K 31/43

(21)Application number : 61-311480

(71)Applicant : SUNTORY LTD

(22)Date of filing : 26.12.1986

(72)Inventor : ISHIGURO MASAJI
IWATA HIROMITSU
TANAKA SATOE

(54) PENEM DERIVATIVE, ITS PRODUCTION AND USE THEREOF

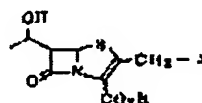
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The compound of formula I (R is H or allyl; A is 5W6- membered heteroaliphatic group having 1W2 O atoms in the ring) or its salt.

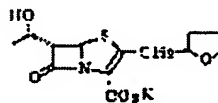
EXAMPLE: (5R,6S)-6-[1(R)-hydroxyethyl]-2-(2-tetrahydrofuranyl)methylpenem-3- carboxylic acid potassium salt.

USE: An antibacterial agent against Gram-positive bacteria, Gram-negative bacteria and anaerobic bacteria.

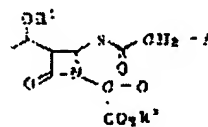
PREPARATION: The objective compound can be produced by reacting an N- ketoester derivative of formula III (R1 is OH-protecting group; R2 is allyl or carboxyl-protecting group) with triarylphosphines or a trialkyl phosphite, converting the reaction product to a compound of formula IV by heating and, if necessary, subjecting the resultant compound to the reaction to eliminate the protecting groups R1 and R2.



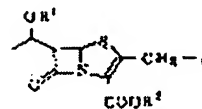
I



II



III



IV

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-162694

⑬ Int.Cl.⁴

C 07 D 499/00
A 61 K 31/43

識別記号

A D Z

庁内整理番号

C-8413-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)7月6日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全24頁)

⑮ 発明の名称 ペネム誘導体、その製造法およびその用途

⑯ 特 願 昭61-311480

⑰ 出 願 昭61(1986)12月26日

⑱ 発 明 者 石 黒 正 路 大阪府三島郡本町若山台1丁目1番1号 サントリー株式会社生物医学研究所内
⑱ 発 明 者 岩 田 裕 光 大阪府三島郡本町若山台1丁目1番1号 サントリー株式会社生物医学研究所内
⑱ 発 明 者 田 中 里 枝 大阪府三島郡本町若山台1丁目1番1号 サントリー株式会社生物医学研究所内
⑲ 出 願 人 サントリー株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号
⑳ 代 理 人 弁理士 竹 内 卓

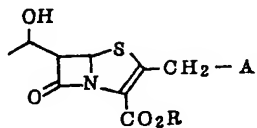
明 細 書

1. 発明の名称

ペネム誘導体、その製造法およびその用途

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中、Rは水素原子またはアリル基を表わし、Aは酸素原子1個もしくは2個を環内に有する5又は6員環のヘテロ脂肪族基を示す)で表わされるペネム誘導体またはそれらの薬理学上許容されうる塩。

(2) 基Aがテトラヒドロフランニル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(3) 基Aがテトラヒドロピラニル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(4) 基Aが1,3-ジオキサニル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(5) 基Aが1,4-ジオキサニル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

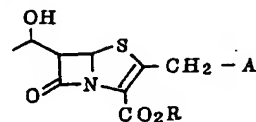
(6) 基Rが水素原子、アリル基、ナトリウム原子、カリウム原子またはカルシウム原子である特許請求の範囲第1、2、3、4もしくは5項記載の化合物。

(7) 光学活性体である特許請求の範囲第1、2、3、4、5もしくは6項記載の化合物。

(8) ペネム環において、6位ヒドロキシエチル基の水酸基のつけ根の炭素がR配位である特許請求の範囲第1、2、3、4、5、6もしくは7項記載の化合物。

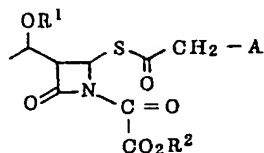
(9) ペネム環において5位がR配位で6位がS配位の立体配置を有する特許請求の範囲第1、2、3、4、5、6、7もしくは8項記載の化合物。

00 一般式

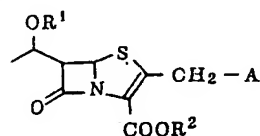


(式中Rは水素原子またはアリル基を示し、Aは酸素原子1個もしくは2個を環内に有する5又は6員環のヘテロ脂肪族基を示す)で表わされるペネム誘導体または、それらの薬理学的許容される塩を製造するに際し、

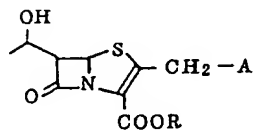
一般式



(式中Aは前記と同一意義、R¹は水酸基の保護基、R²はアリル基またはカルボキシル基の保護基を示す)で表わされるN-ケトエステル誘導体をトリアリールホスフィン類もしくはトリアルキルホスファイトと反応せしめたのち加熱して一般式



02 一般式



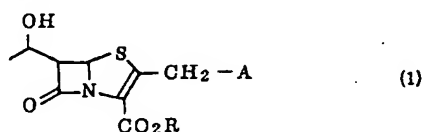
(式中Rは水素原子またはアリル基を示し、Aは酸素原子を1個もしくは2個を環内に有する5又は6員環のヘテロ脂肪族基を示す)で表わされるペネム誘導体又はそれらの薬理学的許容される塩を有効成分とする抗菌剤。

03 1日分用量50mgないし5gの有効成分を含有する特許請求の範囲第12項記載の抗菌剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

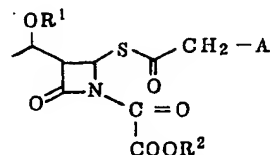
本発明は一般式(1)



(式中Rは水素原子またはアリル基を表わし、A

(式中R¹、R²およびAは前記と同一意義を示す)で表わされる化合物となし、次いで所望に応じて、得られた化合物を水酸基の保護基R¹の除去反応ならびにカルボキシル基の保護基R²を除去して各々水酸基、カルボキシル基に還元する反応に付し、さらに必要ならば、薬理学的許容される塩基と反応させて、それらの塩となすペネム誘導体およびそれらの薬理学的許容される塩の製造法。

01 一般式



(式中Aは酸素原子を1個もしくは2個を環内に有する5又は6員環のヘテロ脂肪族基を表わし、R¹は水酸基の保護基、R²はアリル基またはカルボキシル基の保護基を示す)で表わされるN-ケトエステル誘導体が光学活性体である特許請求の範囲第10項記載の製造法。

は酸素原子を1個もしくは2個を環内に有する5又は6員環のヘテロ脂肪族基を表わす)を有するペネム誘導体またはそれらの薬理学的許容されうる塩に関する。

本発明に係る前記一般式(1)を有する化合物は新規化合物であり、グラム陽性菌およびグラム陰性菌等の感染症の治療に対して極めて顕著な効果を有し、医薬品のみならず動物薬として広範囲に使用されうる。

(従来技術)

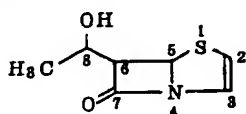
フレミング(Fleming)によるペニシリンの発明と、フローリー(Florey)らによるペニシリンの化学療法剤としての用途を端緒として多種多様の抗生物質が発明され使用されてきたことは周知のことである。抗生物質の分野において今日わが国において最も汎用されている抗生物質はβ-ラクタム類であり、全抗生物質の80%以上を占めている。

このようにβ-ラクタム抗生物質が広く使用されている理由は抗菌活性の強さや、抗菌スペクト

ルの広さの他に安全性が高いこともある。これらβ-ラクタム抗生物質が広く使用されてきたのは、これらが発酵によって得られることもある。

微生物によって生産されるβ-ラクタム剤にはペニシリン、セファロスポリン、ノカルジシン、クラブラン酸、カルバペネムなどがある。カルバペネム化合物はすでに数多くが放線菌やバクテリアにより産生されているが、ペネム化合物は非天然型β-ラクタムであり、いまだ天然から見い出されていない。

ペネム骨格は以下に示す構造式のように、



カルバペネム骨格の1位メチレン基を硫黄原子で置換したもので両者は極めて類似した構造を有する。又ペニシリンのペナム骨格は環内に大きな歪を持ち、一方セファロスポリンのセフェム骨格は6員環内の二重結合により安定化が妨げられ細菌の細胞壁合成に関与しているトランスペプチダー

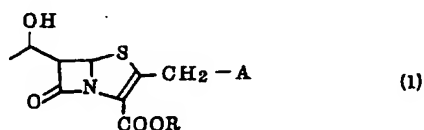
を考えβ-ラクタム抗生物質に照準をあわせた。

β-ラクタム抗生物質のなかでもペネム化合物はその生物学的評価が未だ不明な点も多いが一般に化学的に安定であり腎デヒドロペプチダーゼIに対してもカルバペネムより安定である。

これらの利点を有しさらに広範囲のグラム陽性菌、グラム陰性菌に強力な抗菌活性を持ち、その上経口でも使用が可能であるペネム誘導体を見い出すべく研究を行ない本発明を完成させた。又この研究の一部として合成法の改良も種々行ない、より安価にペネム誘導体を合成することもあわせて行なった。

(問題を解決するための手段)

本発明は一般式(1)



(式中Rは水素原子またはアリル基を示し、Aは酸素原子を1個もしくは2個を環内に有する5又

ぜを反応し、その働きを阻害する。これらのことよりペネム骨格にも強力な活性が期待された。事実1-チアチエナマイシン(S. OHYAら Antimicrob. Agents Chemother., 21巻, 492頁, 1982年)やSch 29482(A. K. Gangulyら J. Antimicrob. Chemother., (Suppl. C) 9巻, 1頁, 1982年)などに強力な活性が見い出されている。

前述した如く、骨格の類似性などから数多くのペネム誘導体が合成されている。

例えば特開昭61-207387号, 特開昭54-88291号, 特開昭56-25110号, 同56-25111号などが挙げられる。又これらペネム誘導体の合成も数多く報告されている。例えばA. Longoら(Gazz. Chim. Ital., 111巻, 371-77頁, 1981年)、V. M. Girijavallabhanら(Tetrahedron Letters, 22巻, 3485頁, 1981年)などが挙げられる。

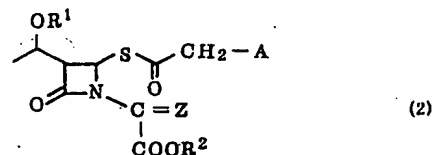
(発明が解決しようとする問題点)

本発明者らは新しい抗生物質を開発すること

は6員環のヘテロ脂肪族基を示す)で表わされるペネム誘導体又はそれらの薬理学上許容される塩および以下に説明するその製造法および抗菌剤としてのその用途である。

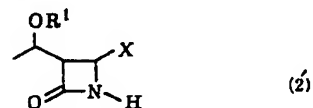
前記一般式(1)で表わされるペネム誘導体は以下の方法で合成することができる。

このペネム誘導体を合成するための前駆物質であるアゼチジノン誘導体(2)の合成法をまず述べる。



(式中R¹, R²およびAは前記と同一意義を表わし、Zは酸素原子、トリアリールホスホニオ基またはトリアルキルホスホニオ基を表わす)

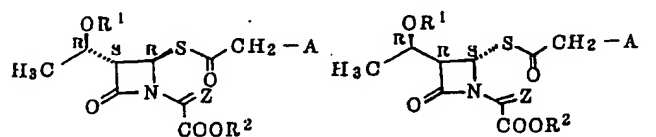
前記一般式(2)は公知化合物である一般式(2)



(式中R¹は前記定義通りであり、Xはハロゲン原

子、アセトキシ基、アリールスルホニル基またはアルキルスルホニル基を表わす)を有する化合物より誘導できる。この化合物(2')については、例えば特開昭61-207373号に記載されている。

前述の一般式(2)のアゼチジノン誘導体には2種類の異性体が存在する。すなわち1'R, 3S, 4R体(2a)と1'R, 3R, 4S体(2b)である。

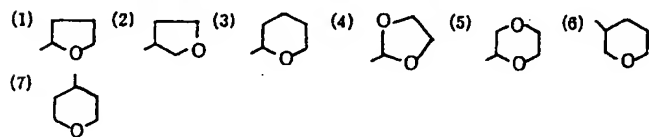


(2a)(1'R, 3S, 4R体) (2b)(1'R, 3R, 4S体)
(上式中R¹, R², AおよびZは前記定義通りである)

前者はチエナマイシンと同じ立体配置を有している。この2種の分離は再結晶により極めて容易に行なえる。

前述の一般式(2)を有するアゼチジノン誘導体は、たとえば、以下に示す方法によって製造することができる。

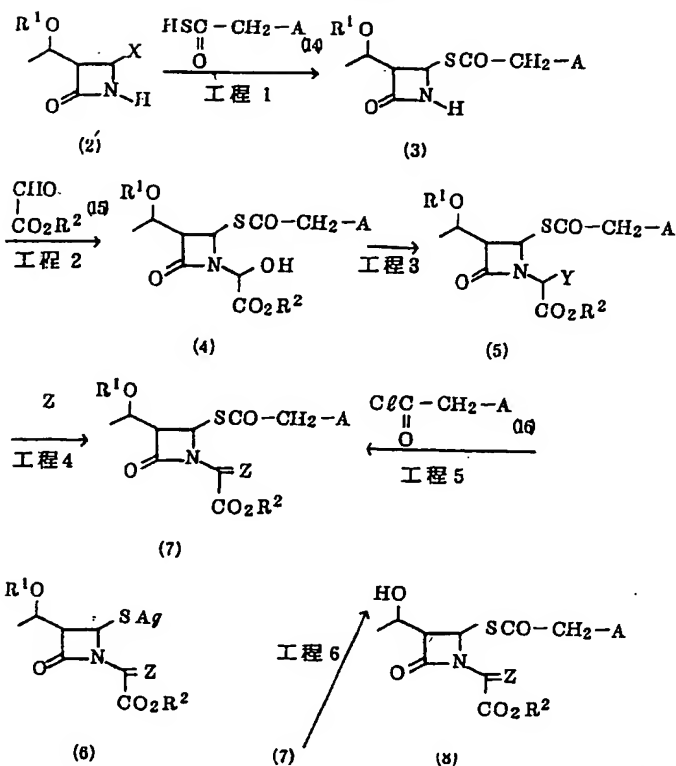
基A部分を表わす具体的な構造を例示すると、



が挙げられる。

前記一般式(1)を有する化合物においては、不斉炭素原子に基づく光学異性体及び立体異性体が存在し、これらがすべて平面式で示されているが、これによって本発明の記載の範囲は限定されるものでない。しかしながら好適にはペネム骨格の5位の炭素原子がR配位を有し、6位の炭素原子がS配位の化合物を選択することができる。

6位置換基である1-ヒドロキシエチル基に関してはR配位が好ましい。基Aの2, 3又は4位炭素原子に関しては場合によりR配位が好ましく、このことは既に本発明者らによって報告された事実(特開昭61-207373号)と同様であるが、本発明中の化合物においては場合によりR配位及びS配位のものが同等の効力を有するため、この



式中R¹, R², Z, X, R および基Aは前記と同一意義、Yは塩素、臭素等のハロゲン原子を示す。

位置における配位は特に限定されることなく、また混合物でもよいことが特徴となっている。

工程1は一般式(3)を有するチオカルボン酸エステルを得る工程で、一般式(2)のアゼチジノン誘導体と1~2当量の一般式(4)で示されるチオカルボン酸を適当な塩基存在下縮合させる反応である。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸塩類又はナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等のアルカリ金属アルコール類が好ましく、溶剤として水とメタノール、エタノール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類等が挙げられる。反応はpH8~12で進行し、反応終了後水と混和しない有機溶剤を用いて抽出する。有機溶剤層を水洗し、乾燥剤で乾燥したのち、有機溶剤を留去することにより目的化合物(3)が得られる。

本反応において塩基としてトリエチルアミン、ピリジン、ルチジン等の有機アミン類、水素化リチウム、水素化ナトリウム等の水素化金属類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸塩類等を用い、メタノール、エタノール等のアルコール類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類及びアセトン、メチルエチルケトン等のケトン類（もしくはニトロメタン、ジメトキシエタン、アセトニトリル等）を溶剤とし非水下に30℃～80℃で攪拌することによっても目的化合物(3)を得ることができる。

本反応の生成物は精製することなく次の工程に使用されるが、必要ならばカラムクロマトグラフィー、分取用薄層クロマトグラフィー、再結晶等の操作により、さらに精製することができる。

工程2は一般式(4)で示されるN-ヒドロキシルエステル体を製造する工程で、前記一般式(3)を有する化合物と一般式(4)で表わされるグリオキシル

臭化チオニル等のハロゲン化チオニル、五塩化リン等のハロゲン化リン、オキシ塩化リン等のオキシハロゲン化リン、臭化メタンスルホニル等のハロゲン化メタンスルホニル類と接触させることによって達成される。本反応は-40℃～0℃の温度にて進行し、多くの場合数時間以内に終了する。

本工程の生成物は反応後水と混和しない溶剤で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム、水で順次洗浄し、乾燥剤を加え乾燥し、溶剤を留去することにより得られる。この生成物は精製することなく次の工程に使用されるが、カラムクロマトグラフィー等の操作により精製することもできる。また多くの場合、反応終了後不溶物を濾別し、濾液を濃縮するのみで次の工程に使用することが可能である。

工程4は一般式(7)で表わされるリン-イリド化合物を製造する工程で、本工程の反応を実施するにあたっては、前記一般式(6)で示される化合物を有機溶媒に混和し、塩基存在下、トリフェニルホスフィン等のトリアリールホスフィン類、トリエ

酸エステルをテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類の溶剤とともに加熱還流することにより目的とする付加物一般式(4)を得ることができる。本反応において場合によりトリエチルアミン、2,6-ルチジン等の塩基を添加することもある。本工程の生成物は溶剤を留去することにより得られ、多くの場合精製することなく次の工程に使用されるが、場合によりカラムクロマトグラフィー等によって精製することができる。

工程8は一般式(5)で表わされる化合物を製造する工程で、本反応を実施するにあたって、一般式(4)で表わされる化合物を塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類に溶解し、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、塩化チオニル、

チルホスファイト等のトリアルキルフォスファイト類を加え、加熱処理する。反応温度は室温～100℃が好適である。よく用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン等があげられる。溶剤はテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類が好適である。

反応終了後不溶物は濾別し、濾液を希酸、希アルカリ、水で順次洗浄し、乾燥剤で乾燥した後濃縮することにより目的化合物(7)が得られる。本工程の生成物(7)は必要に応じカラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー、再結晶等の操作により精製することができる。

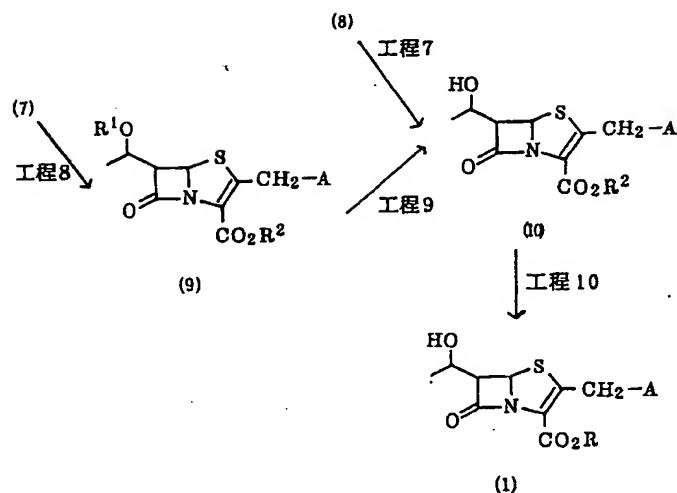
工程5は一般式(6)で示される公知化合物（特開昭56-25110号）と一般式(4)（式中、基Aは前記と同一意義）で表わされる酸塩化物を縮合させる工程で、工程4と同一目的物(7)を得る。

本反応を実施するにあたっては、一般式(6)で示

される化合物を、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類の溶剤に希釈し、同一溶剤にて希釈した一般式(6)で示される酸塩化物を加えることにより行なわれる。反応温度は0℃～室温で、反応は数時間以内に終了する。

反応終了後不溶物を分別し、母液を水洗し、乾燥剤にて乾燥後濃縮することにより目的化合物(7)が得られる。本生成物は精製することなく次の工程に使用されうるが、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の操作により精製することもできる。

工程6の説明を述べる前に、前述の化合物(7)および(8)から本発明のベネム誘導体(1)への製造工程を図示する。



工程6は一般式(7)で示される化合物の水酸基の保護基を脱保護し、一般式(8)で示される化合物を得る工程で、続く工程7はこの一般式(8)で示される化合物を環化させることにより、一般式(9)で示されるベネム化合物を得る工程である。この連続する2工程は順序を逆にし同一操作をすることによっても、一般式(9)で示されるベネム化合物を得ることができる。即ち一般式(7)で示される化合物

を工程8で環化させ、続いて工程9の脱保護操作によりベネム化合物(10)を得ることができる。

まず工程6, 9は化合物(7)及び化合物(9)の水酸基の保護基を脱保護する工程で、各々の保護基の性質により、取り除く方法は異なる。例えばtert-ブチルジメチルシリル基などのシリル系保護基の場合には、溶剤で一般式(7)もしくは一般式(9)の化合物を希釈し、フッ化テトラブチルアンモニウムを接触させることにより容易に反応は進行する。反応温度は室温付近でよく、使用する溶剤はジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系有機溶剤が好適である。

反応終了後、混合物を水と混和しない溶剤で希釈し、希アルカリ、水で順次洗浄し、乾燥剤にて乾燥した後濃縮することにより、化合物(7)からは化合物(8)が、又化合物(9)からは化合物(10)が得られる。これら生成物は精製することなく次工程に使用できるが、必要ならばカラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー、再結晶等の操作により精製することができる。

工程7, 8は化合物(8)及び化合物(7)を一般式(9)及び一般式(9)で示される構造を有するベネム化合物に熱閉環させる工程である。

本工程の実施にあたって、反応に使用される溶剤に特に限定はないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジオキサン、ジエトキシエタン等のエーテル類が好適である。

反応終了後本工程の目的化合物は、混合物より溶剤を留去することによって得ることができる。このようにして得られた化合物(10)及び化合物(9)は必要ならばカラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー、再結晶等の操作によりさらに精製することができる。

工程10は一般式(1)を有するベネム誘導体を製造する工程で、一般式(9)を有するベネム誘導体のカルボキシル基の保護基を除去する工程である。

保護基の除去はその種類によって異なるが、一般にこの分野の技術で知られている方法によって除去される。例えば保護基がベンジル、パラニトロベンジルのようなアラルキル基の場合には、水

素およびパラジウム-炭素のような加水系分解触媒または硫化ナトリウムのようなアルカリ金属硫化物を作用させる方法が挙げられる。

又保護基がアリル基の場合には、トリアリールホスフィン、パラジウムテトラキストリアリールホスフィンを用いる方法が例示されるし、パラジウムテトラキストリアリールホスフィン、トリ-n-ブチルチンヒドリド、酢酸を用いる方法も挙げられる。

又保護基が α, α, α -トリクロロエチル基の場合には、pH 3~7で亜鉛を作用させる方法が挙げられる。

反応は溶剤の存在下で行なわれ、使用される溶剤は本反応に関与しないものであれば特に限定はないが保護基としてアラルキル基、 α, α, α -トリクロロエチル基を用いた場合には、メタノール、エタノール等のアルコール類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、酢酸等の脂肪酸類およびこれらの溶剤と水との混合溶剤が好適であり、場

合によりpHを3~8の適切な値に調節することにより反応の進行を早めることができる。

保護基がアリル基の場合には、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類が好適であり、通常反応は非水下で行なわれる。

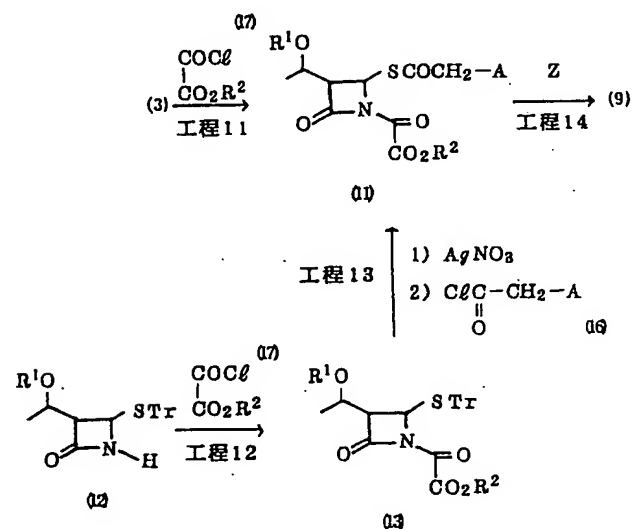
反応終了後、保護基がアラルキル基、アリル基の場合には、混合物を弱アルカリ性とした後有機溶剤層を分離し、水層を濃縮することにより目的化合物(1)を有機酸塩の形で得ることができる。またアリル基の場合、反応混合物に直接2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等の脂肪酸アルカリ金属塩を添加することによっても、析出する結晶として目的化合物(1)の塩を得ることができる。

保護基が α, α, α -トリクロロエチル基の場合には、酸性条件下で反応を行ない、反応終了後有機溶剤層を分離し、水洗し、乾燥剤にて乾燥させ、さらに濃縮することによって目的化合物(1)を有機酸として得ることができる。

前述の方法で得た有機酸塩は酸性にすることにより有機酸へと変換されうる。またその逆に後述の方法で得られた有機酸が炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩もしくは2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等の脂肪酸アルカリ金属塩と接触することにより塩形成されることも明白である。特に本発明化合物は酸塩基に対し比較的安定に存在しうるためこれらの変換が容易であることは有意義である。

この目的化合物はさらに必要とあれば、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー、再結晶等の操作により、さらに精製することができる。

以上の合成ルートにて得られる中間化合物(9)は、また別途の公知合成法(例えば、A. Afonso らによるJ. Am. Chem. Soc., 104巻, 6138頁, 1982年、A. Yoshida らによるChem. Pharm. Bull., 31巻, 768頁, 1983年など)を応用することによっても製造することができる。



(式中 R^1, R^2, Z 及び基 A は前記と同一意義、Trはトリフェニルメチル基を示す)

以下にこの各工程を順次説明する。

まず工程11は前記一般式(3)の化合物と一般式(11)で示されるオキサリルクロリドモノエステルとを縮合させ一般式(11)で示される化合物を得る工程である。

本工程は化合物(3)を溶剤に希釈し、適当な塩基存在下溶剤にて希釈された化合物(4)を滴下することによってなしうる。反応温度は $-40^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$ が好適で、塩基としては、水素化ナトリウム、水素化リチウム等の水素化アルカリ金属類、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラート類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の脂肪族アミン類、ピリジン、2,6-ルチジン等の芳香族アミン類が好適である。

溶剤としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類が好適である。

反応終了後不溶物を分別し、溶剤を留去することにより目的化合物(4)を得ることができ、場合により不溶物を分別した母液を希アルカリ、水で順次洗浄し、乾燥剤にて乾燥させ、濃縮することに

した硝酸銀を加え、好適には $-10^{\circ}\text{C}\sim 10^{\circ}\text{C}$ で攪拌する。混合物中で生成する銀メルカプチド中間体は単離することなく、適当な溶剤に希釈した酸塩化物(9)を加え、好適には、 $-10^{\circ}\text{C}\sim$ 室温にて攪拌することにより目的物(4)が得られる。

銀メルカプチド生成反応の際に使用する溶剤は、硝酸銀を溶解し、かつ本反応に作用しないことが必要であり、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類もしくはニトロメタン、アセトニトリル等が好適であり、塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の脂肪族アミン類、ピリジン、2,6-ルチジン等の芳香族アミン類、1,5-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノン-5-エン、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデセ-7-エン等のジアミン類が好適である。

また酸塩化物を希釈する溶剤は本反応に関与しないものであればよいが、前述の反応に使用した溶剤すなわち例示のエーテル類、ニトロメタン、アセトニトリル等が好適であり、さらに塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、

よって得られる。このようにして得られた化合物(4)は多くの場合精製することなく次工程に使用されるが、活性を減じたシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー等によりさらに精製することができる。

本工程で得られる化合物(4)はまた以下に述べる工程12, 18の連続する操作によっても得ることができる。

まず工程12は、一般式(2)で示される公知化合物(特開昭56-25110号)を一般式(4)で示されるオキザリルクロリドモノエステルと縮合させ、一般式(3)で示される化合物を得る工程で、本工程は前述した工程11と全く同様に行なうことができる。

次いで工程18は、工程12で得られた化合物(3)を一旦銀メルカプチド化合物とした後、直ちに一般式(4)で示される酸塩化物と縮合させ一般式(4)で示される化合物に変換する工程である。

本工程を実施するにあたって、化合物(3)を有機溶剤で希釈し、適当な塩基存在下同一溶剤に溶解

ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類も好適である。

本工程の生成物は、工程11にて得られた生成物と全く同一であり、反応終了後同様の操作をすることにより目的化合物(4)を得ることができる。本工程により製造した化合物(4)も、工程11にて得られた化合物(4)と同様に多くの場合精製することなく次工程に使用されるが、必要ならばカラムクロマトグラフィー等の操作により精製することができる。

このようにして得られた化合物(4)は続く工程14にて前記一般式(9)にて示されるベネム誘導体へ導かれる。

まず化合物(4)とトリフェニルホスフィン等のトリアリールホスフィン類もしくはトリエチルホスフィン、トリメチルホスフィン等のトリアルキルホスファイト類を混和し、これを溶剤にて希釈した後室温 $\sim 140^{\circ}\text{C}$ にて攪拌することにより目的化合物(8)が得られる。使用する溶剤は塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、

テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類が好適で、場合によりヒドロキノン等の抗酸化剤を添加することもある。

本反応により得られる目的化合物(9)は工程8で得られたものと同一であり、同様の操作にて精製することができる。

本分野における研究はめざましく、ペネム化合物の製造法に関する報告も近年数多くなされている。そのいずれかの方法を応用し本発明化合物を製造しうることは容易に考えられることであり、本発明化合物の製造が以上に述べた方法のみに限定されるものではない。

また以上記載した製造法に関しては立体化学については言及していないが、光学活性体を使用した合成にも全く同じように使用できることはいうまでもない。特に本発明化合物の特徴として、一般式(2)で示されるラクタム化合物もしくは一般式(4)で示されるチオカルボン酸化合物又は一般式(9)

ある1-ヒドロキシエチル基に関してはR配位である化合物をあげることができる。

この本発明化合物は新規な化合物であり、その上強い抗菌活性を示す。このことは本発明者らが別途合成した化合物との試験管内における抗菌力との比較からも明らかである。

本発明の化合物は標準的な試験管内の希釈試験法で試験することにより測定され得る抗菌活性を有している。このような標準微生物学的方法を使用してスタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、ミクロコッカス・ルテウス (*Micrococcus luteus*) などのグラム陽性菌、エッセリヒア・コリ (*Escherichia coli*)、クレブシエラ・ニューモニア (*Klebsiella pneumoniae*)、セラチア・マルセッセンス (*Serratia marcescens*)、プロテウス・モルガニー (*Proteus morganii*)、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)、アルカリゲネス・フェカリス (*Alcaligenes faecalis*)、などのグラム陰性菌、プロテウス・ブルガリス

で示される酸塩化物のいずれか一化合物が光学活性化合物である場合、他方がd/l化合物であっても工程1, 8, 9, 14の各工程のいずれかに於いてラセミ分割され、光学活性な単一化合物が得られる。

光学分割の方法は再結晶法、カラムクロマトグラフィーもしくは分取薄層クロマトグラフィーによる分割が好適である。

本発明の前記一般式(1)において基Rが水素原子であるものは必要に応じて薬理学上許容される塩の形にすることが出来る。そのような塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムのような無機金属の塩、リジンなどのアミノ酸塩あるいはアンモニウム塩をあげることができるが、ナトリウム又はカリウムが好適である。

又本発明の一般式(1)で表わされるペネム誘導体はラセミ体でも強い抗菌活性を示すが、一般的には、それらの異性体のうちで最も好ましいものは(5R, 6S)配位を有し、さらに6位置換基で

(*Proteus vulgaris*) 又嫌気性菌としてバクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、フソバクテリウム・バリウム (*Fusobacterium varium*) に対して0.025~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の試験量で活性を示すことが見いだされた。

本発明化合物は一般的なペネム誘導体と同じように生体内の毒性値(LD₅₀)はあまり高くなく、抗菌剤として経口投与、非経口投与および外用投与のために通常の方法で処方される。

本発明ペネム誘導体の投与量は多くの要因に依存しているが、代表的な一日あたりの投与量は標準の大人に対して50mg~5gであり、好ましくは分割投与で100mg~4gである。一般的に、その投与は適量の活性成分と適当な生理学的に許容される担体または希釈剤とを含む投与単位で投与されるであろう。

経口投与のためには錠剤またはカプセル剤を用いることができ、これらは活性成分と共に希釈剤、例えば乳糖、グルコース、シュークロース、マンニトール、ソルビトールおよびセルロースと滑剤、

例えばタルク、ステアリン酸もしくはその塩を含み、錠剤はさらに、結合剤、例えば珪酸マグネシウム、澱粉などを含有してもよい。

非経口投与、すなわち筋肉内投与、皮下投与に適するには等張水性溶液又は懸濁液が適当である。

本発明の化合物は人間用のみならず、動物用にも用いられる。

本発明の化合物の合成において使用される保護基はβ-ラクタムの技術分野で通常使用される保護基のどれでもよい。適当な水酸基の保護基は、*tert*-ブチルジメチルシリル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基および2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基などが挙げられる。

カルボキシ基の保護基としてはアリル基、2,2-トリクロロエチル基、t-ブチル基、p-ニトロベンジル基などであり、アリル基が好ましい。

次の製剤実施例において、活性成分は、たとえば、(5R, 6S) - 6 - (1(R) - ヒドロキシ

3	トウモロコシデンプン	40
4	ステアリン酸マグネシウム	5
	全 員	350

製造方法

番号 1 ~ 3 の成分を適当な混合機で混合した。

番号 4 の成分を加えて数分間混合した。その混合物を適当な錠剤成形機で所定の大きさおよび重さに圧縮した。

製劑實施例 3

注射用剂

成分	1 アンプル中の量		
活性成分	1.0 g	0.5 g	0.25 g

製造方法

活性成分の無菌水溶液を 20 ml、10 ml または 5 ml のアンプル中に活性成分が 1.0 g、0.5 g 又は 0.25 g となるように充填、密封した。

〔参考例 1〕

(3S, 4R) - 1 - (1 - アリルオキシカルボニ
ル - 2 - トリフェニルホスホラニリデンメチル)
- 3 - [1 (R) - tert - ブチルジメチルシリルオ

エチル) - 2 - (3 - テトラヒドロフラニル) メ
チルペネム、3 - カルボン酸ナトリウム塩または
等量の他の本発明化合物のいずれであってもよい。

製劑實施例 1

カプセル剤

番号	成 分	mg/カプセル	mg/カプセル
1	活性成分	250	100
2	トウモロコシデンプン	20	10
3	ステアリン酸マグネシウム	5	2
	全 員	275	112

製造方法

番号 1 および 2 の成分を適当な混合機でまぜ、番号 3 の成分を加えさらに混合した。

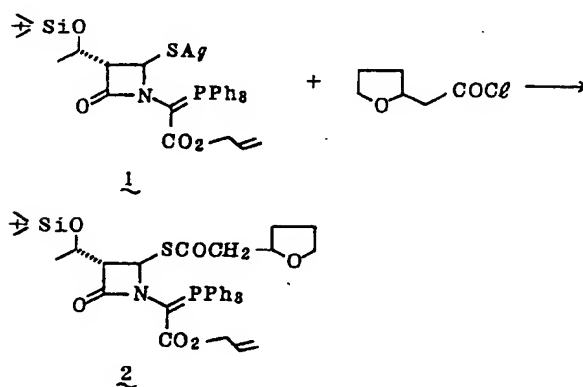
その混合物をカプセル封入機を使用して充填した。

製劑實施例 2

錠劑

番号	成 分	mg/錠
1	活性成分	250
2	乳糖	55

キシエチル〕-2-オキソ-4-〔(2-テトラ
ヒドロフランル)メチルカルボニルチオ〕アゼチ
ジン(2)



(3 S , 4 R) - 1 - (1 - アリルオキシカルボ
ニル - 2 - トリフェニルホスホラニリデンメチル)
- 3 - [(R) - 1 - tert - ブチルジメチルシリル
オキシエチル] - 2 - オキソ - 4 - 銀チオアゼチ
ジン (1) (0.97 g) を塩化メチレン (7 ml) に溶
解し、0℃にて攪拌下、塩化テトラヒドロフラン
- 2 - 酢酸 (0.228 g) と塩化メチレン (1 ml)

の混合物を滴下した。同温で90分攪拌した後、不溶物を濾別し、濾液は、飽和炭酸水素ナトリウム、水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物(2)を無色アモルファスとして0.596g得た。

〔参考例2〕

(3S, 4R)-1-(1-アリルオキシカルボニル-2-トリフェニルホスホラニリデンメチル)-3-〔1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル〕-2-オキソ-4-〔(2(R)-テトラヒドロフラン)メチルカルボニルチオ〕アゼチジン(3)

銀メルカプチド化合物(1)(1.88g)と(R)-塩化テトラヒドロフラン-2-酢酸(0.46g)とを参考例1と同様に操作し、標題化合物(3)を淡黄色油状物として0.83g得た。

〔参考例3〕

(3S, 4R)-1-(1-アリルオキシカルボニル-2-トリフェニルホスホラニリデンメチル)-

(3S, 4R)-1-(1-アリルオキシカルボニル-2-トリフェニルホスホラニリデンメチル)-3-〔1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル〕-4-〔(1,3-ジオキサラン-2-イル)メチルカルボニルチオ〕-2-オキソアゼチジン(6)

銀メルカプチド化合物(1)(1.71g)と塩化(1,3-ジオキサラン-2-イル)酢酸(0.80g)とを参考例1と同様に操作し、標題化合物(6)を淡黄色油状物として0.32g得た。

〔参考例6〕

(3S, 4R)-1-(1-アリルオキシカルボニル-2-トリフェニルホスホラニリデンメチル)-3-〔1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル〕-4-〔(1,4-ジオキサン-2-イル)メチルカルボニルチオ〕-2-オキソアゼチジン(7)

銀メルカプチド化合物(1)(1.453g)と塩化(1,4-ジオキサン-2-イル)酢酸(0.329g)とを参考例1と同様に操作し、標題化合物(7)

-3-〔1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル〕-2-オキソ-4-〔(3-テトラヒドロフラン)メチルカルボニルチオ〕アゼチジン(4)

銀メルカプチド化合物(1)(1.88g)と塩化テトラヒドロフラン-3-酢酸(0.46g)とを参考例1と同様に操作し、標題化合物(4)を無色アモルファスとして0.738g得た。

〔参考例4〕

(3S, 4R)-1-(1-アリルオキシカルボニル-2-トリフェニルホスホラニリデンメチル)-3-〔1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル〕-2-オキソ-4-〔(2-テトラヒドロピラニル)メチルカルボニルチオ〕アゼチジン(5)

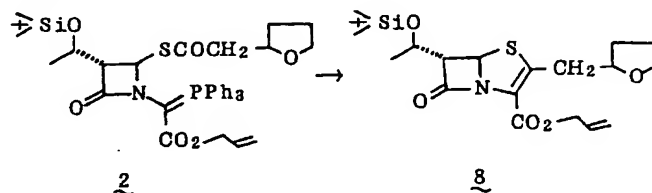
銀メルカプチド化合物(1)(1.453g)と塩化テトラヒドロピラニル酢酸(0.325g)とを参考例1と同様に操作し、標題化合物(5)を黄色油状物として0.354g得た。

〔参考例5〕

を黄色油状物として0.432g得た。

〔参考例7〕

(5R, 6S)-6-〔1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル〕-2-(2-テトラヒドロフラン)メチルペネム-3-カルボン酸アリルエステル(8)



(3S, 4R)-1-(1-アリルオキシカルボニル-2-トリフェニルホスホラニリデンメチル)-3-〔1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル〕-2-オキソ-4-〔(2-テトラヒドロフラン)メチルカルボニルチオ〕アゼチジン(2)(5.50mg, 0.75ミリモル)とドルエン(5.5ml)の混合物を120℃で7時間攪拌した。冷後、減圧下濃縮し、残留物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物(8)を

無色固型物として306mg(90%)得た。

〔参考例8〕

(5R, 6S)-6-[1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-[2(R)-テトラヒドロフラニル]メチルペネム-3-カルボン酸アリルエステル(9)

(3S, 4R)-1-(1-アリルオキシカルボニル-2-トリフェニルホスホラニリデンメチル)-3-[1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-オキソ-4-[(2(R)-テトラヒドロフラニル)メチルカルボニルチオ]アゼチジン(3)(806mg, 1.1ミリモル)とトルエン(81ml)を参考例7と同様に操作し、標題化合物(9)を無色固型物として346mg(69%)得た。

〔参考例9〕

(5R, 6S)-6-[1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-(3-テトラヒドロフラニル)メチルペネム-3-カルボン酸アリルエステル(10)

化合物(10)を黄色油状物として124mg(56%)得た。

〔参考例11〕

(5R, 6S)-6-[1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)メチルペネム-3-カルボン酸アリルエステル(12)

(3S, 4R)-1-(1-アリルオキシカルボニル-2-トリフェニルホスホラニリデンメチル)-3-[1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1,3-ジオキサラン-2-イル)メチルカルボニルチオ]-2-オキソアゼチジン(6)(309mg, 0.42ミリモル)とトルエン(31ml)とを参考例7と同様に操作し、標題化合物(12)を無色固型物として150mg(79%)得た。

〔参考例12〕

(5R, 6S)-6-[1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-(1,4-ジオキサラン-2-イル)メチルペネム-3-カルボン

(3S, 4R)-1-(1-アリルオキシカルボニル-2-トリフェニルホスホラニリデンメチル)-3-[1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-オキソ-4-[(3-テトラヒドロフラニル)メチルカルボニルチオ]アゼチジン(4)(704mg, 0.96ミリモル)とトルエン(70ml)を参考例7と同様に操作し、標題化合物(10)を無色固型物として302mg(69%)得た。
〔参考例10〕

(5R, 6S)-6-[1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-(2-テトラヒドロピラニル)メチルペネム-3-カルボン酸アリルエステル(11)

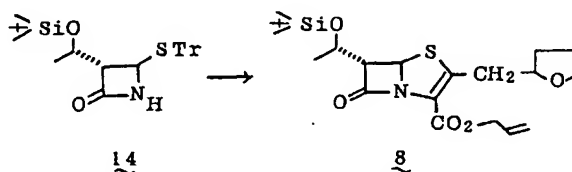
(3S, 4R)-1-(1-アリルオキシカルボニル-2-トリフェニルホスホラニリデンメチル)-3-[1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-オキソ-4-[(2-テトラヒドロピラニル)メチルカルボニルチオ]アゼチジン(5)(354mg, 0.47ミリモル)とトルエン(30ml)とを参考例7と同様に操作し、標題化

酸アリルエステル(13)

(3S, 4R)-1-(1-アリルオキシカルボニル-2-トリフェニルホスホラニリデンメチル)-3-[1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1,4-ジオキサラン-2-イル)メチルカルボニルチオ]-2-オキソアゼチジン(7)(432mg, 0.577ミリモル)とトルエン(30ml)とを参考例7と同様に操作し、標題化合物(13)を黄色油状物として87mg(32%)得た。

〔参考例13〕

(5R, 6S)-6-[1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-(2-テトラヒドロフラニル)メチルペネム-3-カルボン酸アリルエステル(8)



(1) (3S, 4R)-3-[1(R)-tert-ブチル

ジメチルシリルオキシエチル〕-2-オキソ-4-トリフェニルメチルチオアゼチジン04(2.02g, 4ミリモル)を塩化メチレン(16ml)に溶解し、0℃で攪拌下ジイソプロピルエチルアミン(2.26g, 18ミリモル)を加えた。次いで塩化アリルオキザリル(2.61g, 18ミリモル)と塩化メチレン(16ml)の混合物を同温で加えた。25分攪拌した後、反応物を5%硫酸水素カリウム、飽和炭酸水素ナトリウム、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、(3S, 4R)-1-アリルオキシオキザリル-3-[1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-オキソ-4-トリフェニルメチルチオアゼチジンを褐色油状物として得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

(2) 上記粗生成物をアセトニトリル(8ml)に溶解し、0℃で攪拌下ピリジン(0.32g)とアセトニトリル(4ml)の混合物を加えた。次いで同温でアセトニトリル(8ml)に溶解した硝酸銀(1.08g)を加えた。この混合物を0℃にて2

時間攪拌し、次いで同温で塩化テトラヒドロフラン酢酸(0.95g, 6.2ミリモル)を加え、さらに25分攪拌した。不溶物を濾別した後、濾液を酢酸エチル(50ml)に希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム、5%硫酸水素カリウムにて洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた後、減圧下溶媒を留去し、(3S, 4R)-1-アリルオキシオキザリル-3-[1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-オキソ-4-〔(2-テトラヒドロフランニル)メチルカルボニルチオ]アゼチジンを褐色油状物として得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

(3) 上記粗生成物とキシレン(17.6ml)とトリエチルホスファイト(3.6ml)の混合物を130~140℃で3時間攪拌した。冷後濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物(8)を淡黄色油状物として0.959g得た。このもののスペクトルデータは参考例7で得たものと完全に一致した。

[参考例14]

(5R, 6S)-6-[1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-〔2(S)-テトラヒドロフランニル〕メチルペネム-3-カルボン酸アリルエステル04

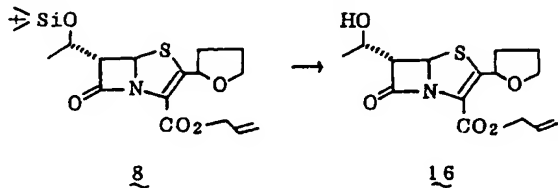
(3S, 4R)-3-[1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-オキソ-4-トリフェニルメチルチオアゼチジノン04(4.04g, 8ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン(4.52g, 35ミリモル)、塩化アリルオキザリル(5.22g, 35ミリモル)、ピリジン(0.64g)、硝酸銀(2.04g)、(S)-塩化テトラヒドロフラン-2-酢酸(1.83g, 12.3ミリモル)、キシレン(35.2g)及びトリエチルホスファイト(7.2ml)を参考例13と同様に操作し、標題化合物04を淡黄色油状物として2.46g得た。

参考例 番号	化合物 番号	スペクトルデータ
7	8	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 1790 (ラクタム $\text{C}=\text{O}$), 1708 (エステル $\text{C}=\text{O}$) $\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta$: 0.08 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.24 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$, $\text{CH}_3-\text{C}-\text{OSi}$), 1.50-2.12 (4H, m, CH_2CH_2), 2.90 ($\frac{1}{2}\text{H}$, dd, $J=7\text{Hz}$, 15Hz, $-\text{CH}_2-\text{O}$), 3.01 ($\frac{1}{2}\text{H}$, dd, $J=5\text{Hz}$, 15Hz, $-\text{CH}_2-\text{O}$), 3.13 ($\frac{1}{2}\text{H}$, dd, $J=8\text{Hz}$, 15Hz, $-\text{CH}_2-\text{O}$), 3.26 ($\frac{1}{2}\text{H}$, dd, $J=8\text{Hz}$, 15Hz, $-\text{CH}_2-\text{O}$), 3.63-3.70 (1H, m, 6位-H), 3.70-3.94 (2H, m, $-\text{OCH}_2$), 4.00-4.13 (1H, m, $-\text{CH}$), 4.18-4.29 (1H, m, $>\text{CH}-\text{OSi}$), 4.59-4.77 (2H, m, $\text{OCH}_2-\text{C}=\text{C}$), 5.23-5.40 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.54 ($\frac{1}{2}\text{H}$, d, $J=2.0\text{Hz}$, 5位-H), 5.56 ($\frac{1}{2}\text{H}$, d, $J=2.0\text{Hz}$, 5位-H), 5.95-6.01 (1H, m, $-\text{CH}=\text{CH}_2$)
8	9	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 1770 (ラクタム $\text{C}=\text{O}$), 1700 (エステル $\text{C}=\text{O}$) $\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta$: 0.07 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.24 (3H, d, $J=6\text{Hz}$, $\text{CH}_3-\text{C}-\text{OSi}$), 1.51-1.68 (1H, m, CH), 1.79-2.11 (3H, m, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 2.90 (1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 15Hz, $-\text{CH}_2-\text{O}$), 3.26 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 15Hz, CH_2-O), 3.66 (1H, dd, $J=1\text{Hz}$, 5Hz, 6位-H), 3.69-3.95 (2H, m, $-\text{OCH}_2$), 4.00-4.14 (1H, m, $-\text{CH}$), 4.14-4.28 (1H, m, $>\text{CH}-\text{OSi}$), 4.58-4.77 (2H, m, $-\text{OCH}_2-\text{CH}=\text{C}$), 5.24 (1H, dd, $J=1\text{Hz}$, 11Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.40 (1H, dd, $J=1\text{Hz}$, 17Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.54 (1H, d, $J=1\text{Hz}$, 5位-H), 5.85-6.02 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$)
9	10	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 1755 (ラクタム $\text{C}=\text{O}$), 1690 (エステル $\text{C}=\text{O}$) $\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta$: 0.08 (6H, s), 1.89 (9H, s), 1.25 (3H, d, $J=6\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}-\text{OSi}$), 1.56-1.71 (1H, m), 2.03-2.15 (1H, m), 2.40-2.54 (1H, m), 2.72-3.14 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{O}$), 3.39-3.51 (1H, m), 3.66 (1H, dd, $J=1\text{Hz}$, 5Hz, 6位-H), 3.71-3.96 (3H, m), 4.18-4.29 (1H, m, $>\text{CH}-\text{OSi}$), 4.61-4.78 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$), 5.25 (1H, dd, $J=1\text{Hz}$, 10Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.40 (1H, dd, $J=1\text{Hz}$, 17Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.56 (1H, s, 5位-H), 5.86-6.14 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$)

参考例 番号	化合物 番号	スペクトルデータ
10	11	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 1783 (ラクタム $\text{C}=\text{O}$), 1708 (エステル $\text{C}=\text{O}$) $\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta$: 0.07 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.23 (3H, d, $J=5.6\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}-\text{OSi}$), 1.14-1.90 (6H, m), 2.76-3.69 (5H, m), 3.93-4.03 (1H, m, CH), 4.18-4.30 (1H, m, $>\text{CH}-\text{OSi}$), 4.61-4.87 (2H, m, $\text{OCH}_2-\text{CH}=\text{C}$), 5.20-5.48 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.51 ($\frac{1}{2}\text{H}$, d, 5位-H), 5.58 ($\frac{1}{2}\text{H}$, d, 5位-H), 5.85-6.13 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$)
11	12	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 1790 (ラクタム $\text{C}=\text{O}$), 1710 (エステル $\text{C}=\text{O}$) $\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta$: 0.07 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.24 (3H, d, $J=6\text{Hz}$, $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{OSi}$), 3.09 (1H, dd, $J=4\text{Hz}$, 15Hz, CH_2-O), 3.38 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 15Hz, CH_2-O), 3.57 (1H, dd, $J=1\text{Hz}$, 5Hz, 6位-H), 3.83-4.06 (4H, m, $-\text{O}-\text{CH}_2$), 4.18-4.28 (1H, m, $>\text{CH}-\text{OSi}$), 4.61-4.78 (2H, m, $\text{OCH}_2-\text{CH}=\text{C}$), 5.10 (1H, t, $J=5\text{Hz}$, $-\text{CH}-\text{O}$), 5.23 (1H, d, $J=11\text{Hz}$, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.39 (1H, dd, $J=1\text{Hz}$, 17Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.56 (1H, d, $J=2\text{Hz}$, 5位-H), 5.86-6.01 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$)
12	13	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1780 (ラクタム $\text{C}=\text{O}$), 1720 (エステル $\text{C}=\text{O}$) $\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta$: 0.07 (6H, s), 0.97 (9H, s), 1.33 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$, CH_3-CHOSi), 2.40-4.06 (10H, m), 4.20-4.29 (1H, m, $>\text{CH}-\text{OSi}$), 4.64-4.87 (2H, m, $\text{OCH}_2-\text{CH}=\text{C}$), 5.31-5.57 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.72 ($\frac{1}{2}\text{H}$, d, $J=2.64$, 5位-H), 5.68 ($\frac{1}{2}\text{H}$, d, $J=3.30$, 5位-H), 5.98-6.22 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$)
14	15	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1785 (ラクタム $\text{C}=\text{O}$), 1707 (エステル $\text{C}=\text{O}$) $\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta$: 0.07 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.08-1.39 (3H, m, $\text{CH}_3-\text{C}-\text{OSi}$), 1.51-1.68 (1H, m), 1.80-2.14 (3H, m), 3.01 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 15Hz, CH_2-O), 3.13 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 14Hz, CH_2-O), 3.66 (1H, dd, $J=1\text{Hz}$, 5Hz, 6位-H), 3.70-3.96 (2H, m, $-\text{OCH}_2$), 4.00-4.32 (2H, m, $-\text{CH}$), 4.58-4.84 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$), 5.27-5.51 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.56 (1H, d, $J=1\text{Hz}$, 5位-H), 5.84-6.09 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$)

〔実施例 1〕

(5R, 6S)-6-[1(R)-ヒドロキシエチル]-2-(2-テトラヒドロフランニル)メチルペネム-3-カルボン酸アリルエステル(8)



(5R, 6S)-6-[1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-(2-テトラヒドロフランニル)メチルペネム-3-カルボン酸アリルエステル(8) (249 mg, 0.55ミリモル)をテトラヒドロフラン(0.5 ml)に溶解し、これに酢酸(0.28 ml)及びテトラブチルアンモニウムフロリド(1.65 ml, 1.65ミリモル)を加えた。この混合物を室温で12時間攪拌した後、減圧下濃縮し、得られた残留物を分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、標題化合物(9)を無色油状物として177 mg (95%)得た。

ル)、酢酸(2.34 ml)、テトラブチルアンモニウムフロリド(15.2 ml, 15.2ミリモル)を実施例1と同様に操作し、標題化合物(10)を淡黄色油状物として0.677 g得た。

〔実施例 4〕

(5R, 6S)-6-[1(R)-ヒドロキシエチル]-2-(3-テトラヒドロフランニル)メチルペネム-3-カルボン酸アリルエステル(9)

(5R, 6S)-6-[1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-(3-テトラヒドロフランニル)メチルペネム-3-カルボン酸アリルエステル(9) (270 mg, 0.60ミリモル)、酢酸(0.31 ml)、及びテトラブチルアンモニウムフロリド(1.79 ml, 1.79ミリモル)を実施例1と同様に操作し、標題化合物(9)を無色固型物として137 mg (68%)得た。

〔実施例 5〕

(5R, 6S)-6-[1(R)-ヒドロキシエチル]-2-(2-テトラヒドロピラニル)メチルペネム-3-カルボン酸アリルエステル(10)

〔実施例 2〕

(5R, 6S)-6-[1(R)-ヒドロキシエチル]-2-(2(R)-テトラヒドロフランニル)メチルペネム-3-カルボン酸アリルエステル(10)

(5R, 6S)-6-[1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-(2(R)-テトラヒドロフランニル)メチルペネム-3-カルボン酸アリルエステル(9) (238 mg, 0.52ミリモル)、酢酸(0.27 ml)、及びテトラブチルアンモニウムフロリド(1.58 ml, 1.58ミリモル)を実施例1と同様に操作し、標題化合物(10)を無色油状物として312 mg (80%)得た。

〔実施例 3〕

(5R, 6S)-6-[1(R)-ヒドロキシエチル]-2-(2(S)-テトラヒドロフランニル)メチルペネム-3-カルボン酸アリルエステル(10)

(5R, 6S)-6-[1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-(2(S)-テトラヒドロフランニル)メチルペネム-3-カルボン酸アリルエステル(9) (227 g, 50ミリモル)

(5R, 6S)-6-[1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-(2-テトラヒドロピラニル)メチルペネム-3-カルボン酸アリルエステル(11) (124 mg, 0.264ミリモル)、酢酸(0.132 ml)、及びテトラブチルアンモニウムフロリド(0.793 ml, 0.793ミリモル)を実施例1と同様に操作し、標題化合物(11)を淡黄色固型物として93.2 mg (100%)得た。

〔実施例 6〕

(5R, 6S)-6-[1(R)-ヒドロキシエチル]-2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)メチルペネム-3-カルボン酸アリルエステル(12)

(5R, 6S)-6-[1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)メチルペネム-3-カルボン酸アリルエステル(12) (130 mg, 0.29ミリモル)、酢酸(0.143 ml)、及びテトラブチルアンモニウムフロリド(0.855 ml, 0.855ミリモル)を実施例1と同様に操作し、標題化合物(12)を淡黄色固型物として66 mg (68%)得た。

〔実施例7〕

(5R, 6S)-6-[1(R)-ヒドロキシエチル]-2-(1,4-ジオキササン-2-イル)メチルベネム-3-カルボン酸アリルエステル(2)

(5R, 6S)-6-[1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-(1,4-ジオキササン-2-イル)メチルベネム-3-カルボン酸アリルエステル(3) (86.6 ㍉, 0.184 ミリモル)、酢酸 (0.09 ml)、及びテトラブチルアンモニウムフロリド (0.553 ml, 0.553 ミリモル) を実施例1と同様に操作し、標題化合物(2)を淡黄色固型物として65 ㍉ (99%) 得た。

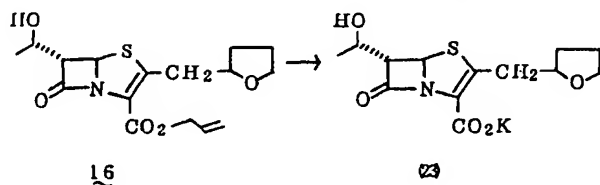
以下余白

実施例 番号	化合物 番号	スペクトルデータ
1	16	$IR^{neat}_{max} (cm^{-1})$: 3486 (OH), 1784 (ラクタム $c=0$), 1708 (エステル $c=0$) $NMR (CDCl_3) \delta$: 1.35 (3H, d, $J=6.6$ Hz, $CH_3-\overset{ }{CH}-O$), 1.56-2.26 (4H, m, $\begin{array}{c} CH_2-CH_2 \\ \quad \\ O \quad O \end{array}$), 2.88-3.29 (2H, m, $CH_2-\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ O \quad O \end{array}$), 3.67-3.82 (2H, m), 3.82-3.93 (1H, m), 4.01-4.17 (1H, m, $-\overset{ }{CH}-O$), 4.17-4.31 (1H, m, $>\overset{ }{CH}-OH$), 4.66 と 4.77 (各々 1H, dd, $J=5$ Hz, 13 Hz, $OCH_2CH=$), 5.26 (1H, d, $J=11$ Hz, $CH=CH_2$), 5.40 (1H, d, $J=17$ Hz, $CH=CH_2$), 5.58 (1H, d, $J=3$ Hz, 5位-H), 5.87-6.03 (1H, m, $CH=CH_2$)
2	17	$IR^{neat}_{max} (cm^{-1})$: 3450 (OH), 1790 (ラクタム $c=0$), 1715 (エステル $c=0$) $NMR (CDCl_3) \delta$: 1.35 (3H, d, $J=6$ Hz, $CH_3-\overset{ }{CH}-O$), 1.47-1.68 (1H, m), 1.76-2.10 (3H, m), 2.94 (1H, dd, $J=7$ Hz, 15 Hz, $CH_2-\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ O \quad O \end{array}$), 3.24 (1H, dd, $J=5$ Hz, 15 Hz, $CH_2-\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ O \quad O \end{array}$), 3.64-3.82 (2H, m), 3.82-3.94 (1H, m), 4.01-4.15 (1H, m, $-\overset{ }{CH}-O$), 4.15-4.31 (1H, m, $>\overset{ }{CH}-OH$), 4.66-4.77 (各々 1H, dd, $J=5$ Hz, 14 Hz, $OCH_2CH=$), 5.26 (1H, d, $J=11$ Hz, $CH=CH_2$), 5.41 (1H, d, $J=17$ Hz, $CH=CH_2$), 5.58 (1H, d, $J=1$ Hz, 5位-H), 5.87-6.04 (1H, m, $CH=CH_2$)
3	18	$IR^{neat}_{max} (cm^{-1})$: 3425 (OH), 1780 (ラクタム $c=0$), 1705 (エステル $c=0$) $NMR (CDCl_3) \delta$: 1.35 (3H, d, $J=7$ Hz, $CH_3-\overset{ }{CH}-O$), 1.50-1.67 (1H, m), 1.78-2.12 (3H, m), 3.01 (1H, dd, $J=5$ Hz, 15 Hz, $CH_2-\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ O \quad O \end{array}$), 3.13 (1H, dd, $J=7$ Hz, 15 Hz, $CH_2-\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ O \quad O \end{array}$), 3.68-3.95 (3H, m), 4.01-4.31 (2H, m), 4.66, 4.77 (各々 1H, dd, $J=5$ Hz, 14 Hz, $OCH_2CH=$), 5.25 (1H, d, $J=10$ Hz, $CH=CH_2$), 5.41 (1H, dd, $J=1$ Hz, 17 Hz, $CH=CH_2$), 5.59 (1H, d, $J=1$ Hz, 5位-H), 5.88-6.04 (1H, m, $CH=CH_2$)

実験例 番号	化合物 番号	スペクトルデータ
4	19	$IR_{max}^{KBr} (cm^{-1})$: 3420 (OH), 1770 (ラクタム c=O), 1700 (エステル c=O) $NMR (CDCl_3) \delta$: 1.36 (3H, d, $J=6$ Hz, $CH_3\overset{ }{CH}-O$), 1.54-1.72 (1H, m), 1.97-2.15 (1H, m), 2.39-2.56 (1H, m), 2.76-3.00 (2H, m, $CH_2-\text{Cyclohexyl}$), 3.40-3.51 (1H, m), 3.71 (1H, dd, $J=1$ Hz, 7 Hz, 6位-H), 3.74-3.94 (3H, m), 4.18-4.30 (1H, m, $>\underset{ }{CH}-OH$), $\overset{4.66}{\underset{4.77}{(各々 1H, dd, J=5 \text{ Hz, } 14 \text{ Hz, } OCH_2CH=)$ }, 5.27 (1H, d, $J=11$ Hz, $CH=CH_2$), 5.41 (1H, d, $J=17$ Hz, $CH=CH_2$), 5.60 (1H, d, 5位-H), 5.87-6.04 (1H, m, $CH=CH_2$)
5	20	$IR_{max}^{neat} (cm^{-1})$: 3370 (OH), 1780 (ラクタム c=O), 1703 (エステル c=O) $NMR (CDCl_3) \delta$: 1.11-1.93 (6H, m, Cyclohexyl), 1.34 (3H, d, $J=5.9$ Hz, $CH_3\overset{ }{CH}-OH$), 2.77-3.74 (5H, m), 3.91-4.04 (1H, m, Cyclohexyl), 4.17-4.30 (1H, m, $>\underset{ }{CH}-OH$), 4.61-4.87 (2H, m, $OCH_2CH=$), 5.20-5.47 (2H, m, $CH=CH_2$), 5.55 ($\frac{1}{2}$ H, d, 5位-H), 5.58 ($\frac{1}{2}$ H, d, 5位-H), 5.86-6.03 (1H, m, $CH=CH_2$)
6	21	$IR_{max}^{neat} (cm^{-1})$: 3425 (OH), 1785 (ラクタム c=O), 1710 (エステル c=O) $NMR (CDCl_3) \delta$: 1.35 (3H, d, $J=7$ Hz, $CH_3\overset{ }{CH}-O$), 3.12 (1H, dd, $J=4$ Hz, 15 Hz, $CH_2-\text{O}$), 3.36 (1H, dd, $J=5$ Hz, 15 Hz, $CH_2-\text{O}$), 3.72 (1H, dd, $J=1$ Hz, 7 Hz, 6位-H), 3.82-4.05 (4H, m, $\text{O}-CH_2$), 4.18-4.30 (1H, m, $>\underset{ }{CH}-OH$), 4.67-4.78 (各々 1H, dd, $J=5$ Hz, 14 Hz, $OCH_2-CH=$), 5.10 (1H, t, $J=5$ Hz, Cyclohexyl), 5.26 (1H, d, $J=11$ Hz, $CH=CH_2$), 5.41 (1H, d, $J=17$ Hz, $CH=CH_2$), 5.60 (1H, d, $J=1$ Hz, 5位-H), 5.89-6.04 (1H, m, $CH=CH_2$)
7	22	$IR_{max}^{neat} (cm^{-1})$: 3300 (OH), 1785 (ラクタム c=O), 1708 (エステル c=O) $NMR (CDCl_3) \delta$: 1.35 (3H, d, $J=6.6$ Hz, $CH_3\overset{ }{CH}-O$), 2.72-3.39 (2H, m, $CH_2-\text{Cyclohexyl}$), 3.58-3.83 (8H, m), 4.17-4.30 (1H, m, $>\underset{ }{CH}-O-$), 4.62-4.84 (2H, m, $OCH_2-CH=$), 5.25-5.45 (2H, m, $CH=CH_2$), 5.57 ($\frac{1}{2}$ H, d, $J=2.0$ Hz, 5位-H), 5.61 ($\frac{1}{2}$ H, d, $J=1.3$ Hz, 5位-H), 5.86-6.03 (1H, m, $CH=CH_2$)

〔实例例 8〕

(5R, 6S) - 6 - (1(R) - ヒドロキシエチル) - 2 - (2 - テトラヒドロフランイル) メチル
ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩

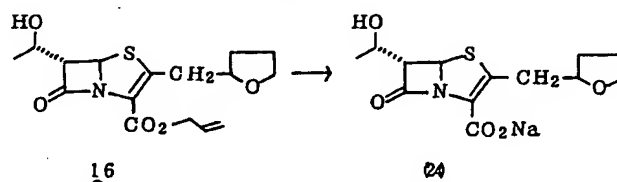


(5R, 6S) - 6 - (1(R) - ヒドロキシエチル) - 2 - (2 - テトラヒドロフランニル) メチルペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (140 ㎎, 0.41 ミリモル) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、-10℃で攪拌下、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (9 ㎎) 及びトリ-n-ブチルチンヒドリド (0.13 ml) を加えた。同温で25分攪拌した後、この混合物に酢酸 (27 μl) を加え、さらに10分攪拌した。混合物を濃縮し、水 (1.8 ml) 及び酢酸エチル (1.2 ml) を加え、2 M 炭酸水素カリウムにて pH 8.1

とした。水層を分離し、凍結乾燥にて濃縮し、得られた固型物を、XAD2を用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物24を淡黄色粉末として5.0g(36%)得た。スペクトルデータは化合物24と全く同一であった。

〔 実 施 例 9 〕

(5R, 6S) - 6 - (1(R) - ヒドロキシエチル) - 2 - (2 - テトラヒドロフランイル) メチル
ペナム - 3 - カルボン酸ナトリウム塩 24



(5R, 6S) - 6 - (1(R) - ヒドロキシエチル) - 2 - (2 - テトラヒドロフラニル) メチルペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (138 号, 0.41 ミリモル) ; 2 - エチルヘキサノ酸ナトリウム塩 (68 号) 、 テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (6.2 号) 、 トリフェニル

ホスフィン (6.2 ㍉) 及び酢酸エチル (0.41 ml) の混合物を室温にて2時間攪拌した。この混合物を濃縮し、得られた残留物をODSカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物44を無色粉末として4.5 ㍉ (34%) 得た。

$$[\alpha]_D^{28} + 11.2^\circ (c = 0.345, H_2O)$$

〔実施例10〕

(5R, 6S) - 6 - (1(R) - ヒドロキシエチル) - 2 - (2(R) - テトラヒドロフラン) メチルペネム - 3 - カルボン酸ナトリウム塩45

(5R, 6S) - 6 - (1(R) - ヒドロキシエチル) - 2 - (2(R) - テトラヒドロフラン) メチルペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル46, 2 - エチルヘキサン酸ナトリウム塩 (12.8 ㍉), テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (11.2 ㍉), トリフェニルホスフィン (11.2 ㍉) 及び酢酸エチル (0.8 ml) を実施例9と同様に操作し、標題化合物46を白色粉末として3.8 ㍉ (15%) 得た。

$$[\alpha]_D^{28} + 16.4^\circ (c = 0.192, H_2O)$$

ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル49, 2 - エチルヘキサン酸ナトリウム塩 (5.7 ㍉), テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (4.8 ㍉), トリフェニルホスフィン (4.8 ㍉) 及び酢酸エチル (0.35 ml) を実施例9と同様に操作し、標題化合物49を白色粉末として3.3 ㍉ (30%) 得た。

$$[\alpha]_D^{28} + 12.1^\circ (c = 0.269, H_2O)$$

〔実施例13〕

(5R, 6S) - 6 - (1(R) - ヒドロキシエチル) - 2 - (2 - テトラヒドロピラニル) メチルペネム - 3 - カルボン酸ナトリウム塩47

(5R, 6S) - 6 - (1(R) - ヒドロキシエチル) - 2 - (2 - テトラヒドロピラニル) メチルペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル48 (33.3 ㍉, 0.1 ミリモル), 2 - エチルヘキサン酸ナトリウム塩 (1.6 ㍉), テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (3 ㍉), トリフェニルホスフィン (3 ㍉), 酢酸エチル (3 ml) を実施例9と同様に操作し、標題化合物48を白色粉末として

〔実施例11〕

(5R, 6S) - 6 - (1(R) - ヒドロキシエチル) - 2 - (2(S) - テトラヒドロフラン) メチルペネム - 3 - カルボン酸ナトリウム塩49

(5R, 6S) - 6 - (1(R) - ヒドロキシエチル) - 2 - (2(S) - テトラヒドロフラン) メチルペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル49, 2 - エチルヘキサン酸ナトリウム塩 (26.3 ㍉), テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (3.8 ㍉), トリフェニルホスフィン (3.8 ㍉) 及び酢酸エチル (1.5 ml) を実施例9と同様に操作し、標題化合物49を白色粉末として2.09 ㍉ (4.3%) 得た。

$$[\alpha]_D^{28} + 12.1^\circ (c = 0.377, H_2O)$$

〔実施例12〕

(5R, 6S) - 6 - (1(R) - ヒドロキシエチル) - 2 - (3 - テトラヒドロフラン) メチルペネム - 3 - カルボン酸ナトリウム塩49

(5R, 6S) - 6 - (1(R) - ヒドロキシエチル) - 2 - (3 - テトラヒドロフラン) メチル

1.4 ㍉ (3.8%) 得た。

〔実施例14〕

(5R, 6S) - 6 - (1(R) - ヒドロキシエチル) - 2 - (1,3 - ジオキソラン - 2 - イル) メチルペネム - 3 - カルボン酸ナトリウム塩49

(5R, 6S) - 6 - (1(R) - ヒドロキシエチル) - 2 - (1,3 - ジオキソラン - 2 - イル) メチルペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル49 (5.8 ㍉, 0.17 ミリモル), 2 - エチルヘキサン酸ナトリウム塩 (3.0 ㍉), テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (7.8 ㍉), トリフェニルホスフィン (7.8 ㍉) 及び酢酸エチル (0.17 ml) を実施例9と同様に操作し、標題化合物49を淡褐色固型物として1.0 ㍉ (1.8%) 得た。

〔実施例15〕

(5R, 6S) - 6 - (1(R) - ヒドロキシエチル) - 2 - (1,4 - ジオキサン - 2 - イル) メチルペネム - 3 - カルボン酸ナトリウム塩49

(5R, 6S) - 6 - (1(R) - ヒドロキシエチル)

ル〕-2-(1,4-ジオキサン-2-イル)メチ
ルペネム-3-カルボン酸アリルエステル(11.5
g, 0.03ミリモル)、2-エチルヘキサン酸ナ
トリウム塩(55g)、テトラキストリフェニル
ホスフィンパラジウム(1g)、トリフェニルホ
スフィン(1g)及び酢酸エチル(1ml)を実施
例9と同様に操作し、標題化合物(3)を白色粉末と
して3.3g(33%)得た。

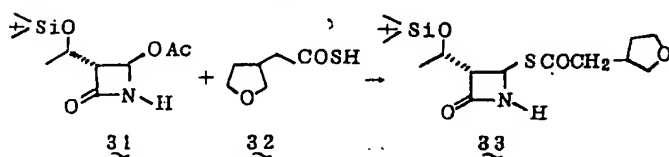
以下余白

実施例 番号	化合物 番号	スペクトルデータ
9	24	IR _{max} ^{KBr} (cm ⁻¹): 3350(OH), 1760(ラクタムc=O) NMR(D ₂ O) δ: 1.18(3H, d, J=7Hz, CH ₃ -CH-O), 1.42-1.80(1H, m), 1.68-2.08(3H, m), 2.62-3.15(2H, m, CH ₂ -O), 3.58-3.82(3H, m), 3.95-4.18(2H, m, >CH-OH及びCH ₂ -O), 5.49(1H, d, 5位-H)
10	25	IR _{max} ^{KBr} (cm ⁻¹): 3375(OH), 1760(ラクタムc=O) NMR(D ₂ O) δ: 1.16(3H, d, J=6Hz, CH ₃ -CH-O), 1.38-1.58(1H, m), 1.65-2.00(3H, m, CH ₃ -O), 2.80(1H, dd, J=7Hz, 14Hz, CH ₂ -O), 2.99(1H, dd, J=6Hz, 15Hz, CH ₂ -O), 3.54-3.79(3H, m), 3.92-4.15(2H, m), 5.45(1H, d, 5位-H)
11	26	IR _{max} ^{KBr} (cm ⁻¹): 3375(OH), 1760(ラクタムc=O) NMR(D ₂ O) δ: 1.17(3H, d, J=7Hz, CH ₃ -CH-O), 1.44-1.63(1H, m), 1.63-2.03(3H, m, CH ₃ -O), 2.66(1H, dd, J=5Hz, 15Hz, CH ₂ -O), 3.08(1H, dd, J=8Hz, 15Hz, CH ₂ -O), 3.58-3.83(3H, m), 3.95-4.20(2H, m), 5.48(1H, d, J=5位-H)
12	27	IR _{max} ^{KBr} (cm ⁻¹): 3400(OH), 1755(ラクタムc=O) NMR(D ₂ O) δ: 1.16, 1.17(各々 $\frac{3}{2}$ H, d, J=6Hz, CH ₃ -CH-O), 1.41-1.62(1H, m), 1.88-2.04(1H, m), 2.28-2.46(1H, m), 2.46-3.00(2H, m, CH ₂ -O), 3.26-3.40(1H, m), 3.58-3.82(4H, m), 4.04-4.17(1H, m, >CH-OH), 5.47(1H, d, J=2Hz, 5位-H)

実施例 番号	化合物 番号	スペクトルデータ
13	28	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3340 (OH), 1740 (ラクタム $\text{C}=\text{O}$) $\text{NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ : 1.15 ($\frac{3}{2}\text{H}$, d, $J=2\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{-CH-OH}$), 1.17 ($\frac{3}{2}\text{H}$, d, $J=1.4\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{-CH-OH}$), 1.04-1.75 (6H, m), 2.61-2.75 (1H, m, $\text{CH}_2\text{-}$), 2.88-3.02 (1H, m, $\text{CH}_2\text{-}$), 3.32-3.53 (2H, m, -CH-), 3.68-3.72 (1H, m, 6位-H), 3.78-3.83 (1H, m, -CH-), 4.05-4.14 (1H, m, -CH-OH), 5.45 (1H, d, 5位-H)
14	29	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3400 (OH), 1765 (ラクタム $\text{C}=\text{O}$) $\text{NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ : 1.17 (3H, d, $J=6\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{-CHOH}$), 2.94 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 15Hz, $\text{CH}_2\text{-}$), 3.21 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 15Hz, $\text{CH}_2\text{-}$), 3.73 (1H, dd, $J=1\text{Hz}$, 5Hz, 6位-H), 3.75-3.99 (4H, m, $\text{-O-CH}_2\text{-}$), 4.03- 4.15 (1H, m, -CH-OH), 5.08 (1H, t, $J=5\text{Hz}$, -O-), 5.48 (1H, d, 6位-H)
15	30	$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3440 (OH), 1755 (ラクタム $\text{C}=\text{O}$) $\text{NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ : 1.16 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{-CH-OH}$), 2.68-2.77 (1H, m, $\text{CH}_2\text{-}$), 2.94-3.04 (1H, m, $\text{CH}_2\text{-}$), 3.20-3.86 (8H, m), 4.08-4.12 (1H, m, -CH-OH), 5.48 (1H, d, 5位-H)

〔実施例16〕

(3S, 4R)-3-[(1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-2-オキソ-4-[(3-テトラヒドロフラン)メチルカルボニルチオ]アゼチジン(31)



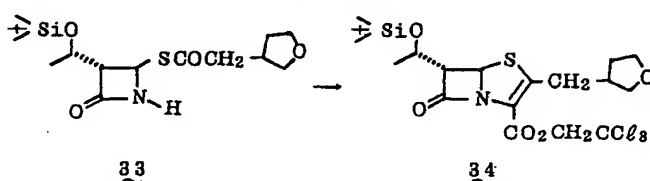
(3R, 4R)-4-アセトキシ-3-[(1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-2-オキソアゼチジン(31) (25.2g, 90ミリモル)をテトラヒドロフラン(730ml)に溶解し、攪拌下水(438ml)及びテトラヒドロフラン-3-チオ酢酸(15.4g, 105ミリモル)を順次加えた。次いで1N NaOHを滴下しpH 7.6とし室温にて1晩攪拌した。混合物に酢酸エチルを加え、水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物(33)を無

色結晶として27.6g(82%)得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 1770 (ラクタム $\text{C}=\text{O}$), 1695 (エステル $\text{C}=\text{O}$)
 $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.077 (3H, s), 0.085 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.21 (3H, d, $J=6\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{-C-OSi}$), 1.50-1.65 (1H, m), 2.06-2.20 (1H, m), 2.57-2.76 (3H, m), 3.16 (1H, dd, $J=3\text{Hz}$, 4Hz, 3位-H), 3.39-3.46 (1H, m), 3.70-3.96 (3H, m), 4.20-4.31 (1H, m, -CH-OSi), 5.31 (0.5H, d, $J=1.3\text{Hz}$, 4位-H), 5.32 (0.5H, d, $J=2.6\text{Hz}$, 4位-H), 6.30 (1H, br. s., NH)

〔実施例17〕

(5R, 6S)-6-[(1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-2-(3-テトラヒドロフラン)メチルペネム-3-カルボン酸トリクロロエチルエステル(34)



(3S, 4R)-3-(1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-2-オキソ-4-((3-テトラヒドロフラン)メチルカルボニルチオ)アゼチジン(3) (1.87g, 5ミリモル)及び2,6-ルチジン(0.804g, 7.5ミリモル)の混合物をキシレン(10ml)に溶解し、0℃にて攪拌下、キシレン(5ml)に溶解したオキザリクロリド(0.952g, 7.5ミリモル)を滴下した。20分攪拌後、 α, α, α -トリクロロエタノール(1.49g, 10ミリモル)、ピリジン(0.59g, 7.5ミリモル)及びキシレン(10ml)の混合物を0℃にて加え1時間反応させた。


析出した塩を濾別し、濾液を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた。乾燥剤を濾別し、濾液にトリエチルホスファイト(4ml)を加え、140℃にて23時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物(4)を淡黄色固型物として0.602g(22%)得た。


IR^{neat}_{max}(cm^{-1}): 1790(ラクタム $\text{C}=\text{O}$), 1730(エステル $\text{C}=\text{O}$)

トリクロロエチルエステル(4) (3.74g, 6.87ミリモル)をテトラヒドロフラン(6ml)に溶解し、酢酸(3.25ml)、 n -テトラブチルアンモニウムフロリド(テトラヒドロフラン中1M溶液)(20.6ml)を順次加え、室温にて終夜攪拌した。

混合物を酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和炭酸水素カリウム、ブラインで順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物(5)を淡黄色アモルファスとして1.813g(58%)得た。

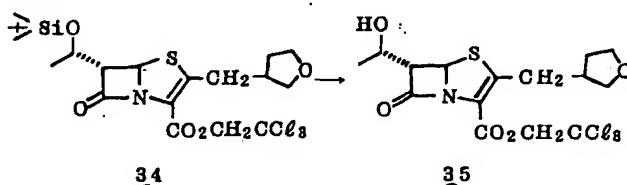
IR^{neat}_{max}(cm^{-1}): 3375(OH), 1790(ラクタム $\text{C}=\text{O}$), 1725(エステル $\text{C}=\text{O}$)

NMR(CDCl_3) δ : 1.37(3H, d, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_3-\text{C}-\text{OH}$), 1.50-1.72(1H, m), 1.90-2.08(2H, m), 2.40-2.58(1H, m, ) , 2.78-3.15(2H, m, $-\text{CH}_2-$), 3.39-3.50(1H, m), 3.65-3.96(4H, m), 4.15-4.33(1H, m, $-\text{CH}-\text{OH}$), 4.83(1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 12Hz, CH_2CCl_3), 4.91(1H, dd, $J=4\text{Hz}$, 12Hz, CH_2CCl_3), 5.62(1H, d, $J=2\text{Hz}$, 5位-H)

NMR(CDCl_3) δ : 0.08(6H, s), 0.89(9H, s), 1.25(3H, d, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_3-\text{C}-\text{OSi}$), 1.47-1.74(1H, m), 2.02-2.17(1H, m), 2.42-2.56(1H, m, ) , 2.76-3.17(2H, m, $-\text{CH}_2-$), 3.40-3.50(1H, m), 3.70(1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 4Hz, 6位-H), 3.67-3.96(3H, m), 4.18-4.30(1H, m, $-\text{CH}-\text{OSi}$), 4.85(2H, s, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$), 5.60(1H, d, 5位-H)

(実施例18)

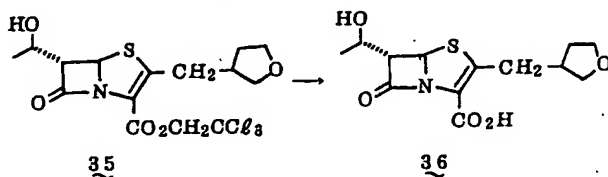
(5R, 6S)-6-(1(R)-ヒドロキシエチル)-2-(3-テトラヒドロフラン)メチルペネム-3-カルボン酸トリクロロエチルエステル(5)



(5R, 6S)-6-(1(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-2-(3-テトラヒドロフラン)メチルペネム-3-カルボン酸

(実施例19)



(5R, 6S)-6-(1(R)-ヒドロキシエチル)-2-(3-テトラヒドロフラン)メチルペネム-3-カルボン酸(6)



(5R, 6S)-6-(1(R)-ヒドロキシエチル)-2-(3-テトラヒドロフラン)メチルペネム-3-カルボン酸トリクロロエチルエステル(5) (1.63g, 3.55ミリモル)をテトラヒドロフラン(16.3ml)に溶解し、1Mリン酸2水素カリウム(32.6ml)及び亜鉛(3.26g)を加え、室温にて4時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。残留物は酢酸エチルより再結晶し、標題化合物(6)を無色結晶として0.856

9 (80%) 得た。

IR^{neat}_{max} (cm⁻¹): 3350 (OH), 1780 (ラクタム C=O), 1700 (カルボン酸)

NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, d, J=11Hz, CH₃-C-OH),
1.51-1.72 (1H, m), 1.93-2.12 (2H, m), 2.36-
2.51 (1H, m, ) , 2.72-3.18 (2H, m, ) ,
3.31-3.44 (1H, m), 3.60-3.87 (4H, m), 4.06-
4.18 (1H, m), 5.67 (1H, 5位-H)

mp: 133-134 °C

(α)_D^{28°C}: +32.8° (c=0.155, アセトン)

(マウスの実験的感染症における治療効果)

本発明により得られた新規化合物のうち、化合物Ⅲについて感染動物による治療実験を行なった。動物としてICR系雄性マウス(5週令, 体重23~27g)を用い、E. coli KC-14を腹腔内接種し、2時間後に化合物Ⅲを皮下投与もしくは経口投与し、5日後におけるマウスの生死を観察し治療効果を比較した。尚対照として化合物Ⅲを用いた。その結果を表5に示す。

学会MIC測定標準法に準じて、寒天平板希釈法により行なった。接触阻止は10⁴コロニー形成単位で、37 °Cにおいて18時間培養後に成長を阻止する最低濃度をμg/mlとして表中に記載した。結果を次表に示す。

以下余白

表 5

被検菌	接種菌量	投与方法	ED ₅₀ (mg/kg)	
			化合物Ⅲ	化合物Ⅳ
E. coli KC-14	4.8 × 10 ⁵ (コロニー形成単位)	皮下投与	3.0	3.9
		経口投与	9.5	15.1
S. aureus Smith	3.8 × 10 ⁶ (コロニー形成単位)	皮下投与	1.11	1.0~2.0

(急性毒性試験)

本発明により得られた新規化合物のうち、化合物Ⅲについて急性毒性試験を行なった。動物はICR系マウス(4週令)を用い、経口投与及び静脈内投与により化合物Ⅲを投与した。

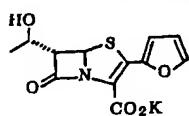
静脈内投与において、化合物Ⅲを8g/kg投与した雌・雄各群のマウスは全例生存し、また経口投与においては5g/kg投与した雌・雄各群のマウス全てが生存した。

(最小阻止濃度(MIC)の測定)

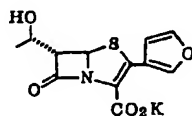
本発明により得られた新規化合物及び参考例化合物の最小阻止濃度(MIC)は、日本化学療法

菌	化合物番号	24	25	26	27	28	29	30	37	38
<i>S. aureus</i> FDA 2.9P JC-1		0.05	0.05	<0.025	<0.025	0.1	0.2	0.2	0.39	0.2
<i>M. luteus</i> ATCC 9341		0.25	0.2	0.1	<0.025	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2		1.56	0.78	6.25	0.79		3.13	12.5	25	12.5
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602		0.78	0.39	0.78	0.1	0.39	1.56	1.56	3.13	3.13
<i>Ser. marcescens</i> -IAM 1136		12.5	6.25		1.56		6.25	12.5	25	25
<i>Pr.morganii</i> IFO 3848		0.78	0.39	3.13	0.39	3.13	6.25	3.13	12.5	12.5
<i>Ent. cloacae</i> 963		0.39	0.2	1.56	0.2	3.13	1.56	1.56	25	25
<i>Al. fecalis</i> IFO 13111		0.78	0.78	0.78	0.39	1.56	0.78	1.56	6.25	12.5
<i>E. coli</i> W3630/Rms 212		3.13	0.78	6.25	0.78		3.13	12.5	25	25
<i>E. coli</i> W3630/Rms 213		1.56	0.78	12.5	0.78		3.13	6.25	25	25
<i>Pr. vulgaris</i> GN 7919		3.13	1.56	3.13	0.78	12.5	3.13	6.25	3.13	3.13
<i>B. fradilis</i> GM 7000		0.05	0.05	<0.025	0.05	0.2	0.05	0.2	0.39	0.78
<i>B. fradilis</i> V-280-1		0.05	0.05	0.1	0.05	0.2	1.56	0.2	6.25	12.5
<i>F. varium</i> ATCC 8501		0.1	0.2	0.39	0.1	0.39	0.39	0.78	6.25	6.25

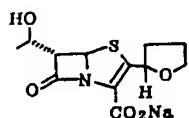
対照として化合物37, 38, 39の抗菌活性データを上表に示す。



37



38



39

特許出願人 サントリー株式会社

(自発) 手続補正書

昭和62年11月30日

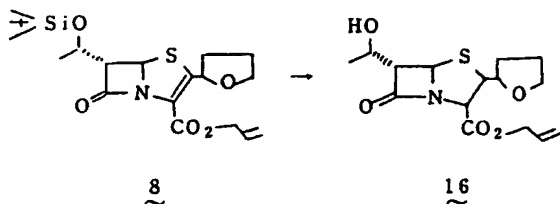
特許庁長官殿

1. 事件の表示 昭和61年特許願第311480号
2. 発明の名称 ペネム誘導体、その製造法およびその用途
3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人
住所 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号
名称 サントリー株式会社
代表者 佐治敬三
4. 代理人
住所 〒541 大阪市東区北浜4丁目4番地 万成ビル
氏名 (8149) 竹内卓
電話 大阪 (06) 202-5858 番(代表)
5. 補正命令の日付 昭和 年 月 日 (自発)
拒絶理由通知 (発送日、昭和 年 月 日付)
6. 補正により増加する発明の数 0
7. 補正の対象 明細書の発明の詳細な説明の欄
8. 補正の内容 別紙の通り

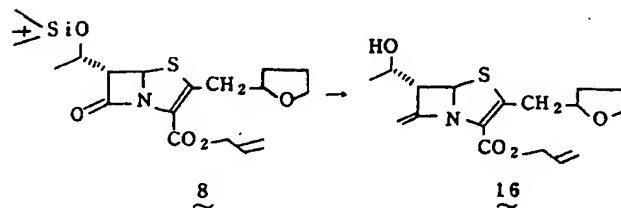


補 正 の 内 容

1. 明細書の第50頁の表中、参考例番号9の段、
下から5行目の1.89 (9H, s) を0.89
(9H, s) に訂正します。
2. 同第52頁、5行目の



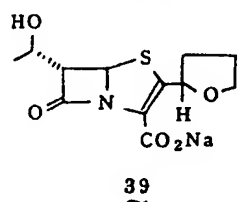
を



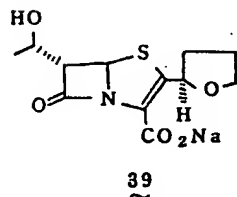
と訂正します。

訂正します。

9. 同第78頁の構造式中、下段の



を



に訂正します。

以 上

3. 同第67頁の表中、参考例番号14の段末行
の5.48 (1H, d, 6位-H) を5.48 (1H,
d, 5位-H) と訂正します。
4. 同第68頁、1行目の〔実施例16〕を〔参
考例15〕に訂正し、第69頁、11行目の
〔実施例17〕を〔参考例16〕に、第71頁、
8行目の〔実施例18〕を〔実施例16〕に、
第73頁、1行目の〔実施例19〕を〔実施例
17〕に訂正します。
5. 同第76頁、2行目の「接触阻止は 10^4 コロ
ニー」を「接触菌種は 10^6 コロニー」に訂正し
ます。
6. 同第77頁、2行目の「S. aureus FDA 29P
JC-1」を「S. aureus FDA 209P JC-1」に訂
正します。
7. 同第77頁、13行目の「B. fradilis GM
7000」を「B. fragilis GM 7000」に訂正し
ます。
8. 同第77頁、14行目の「B. fradilis V-
280-1」を「B. fragilis V-280-1」に